

Синтез и некоторые химические превращения енамино-и энгидразинопроводных пивалоилпировиноградной кислоты

Макаров А.С., Кириков А.Ю., Захматов А.В., Игидов Н.М., Махмудов Р.Р.

Пермская государственная фармацевтическая академия, 614990, Россия, г.Пермь, ул. Полевая, 2.
Факс: (342) 233-55-01; тел: (342) 233-50-66; E-mail: perm@pfa.ru

Пивалоилпировиноградная кислота является доступным субстратом в синтезе новых биологически активных соединений. Изучен процесс внутримолекулярной циклизации продуктов взаимодействия 2-гидрокси-5,5-диметил-4-оксогексен-2-овой кислоты с первичными ароматическими, гетероциклическими аминами, а также с гидразонами ароматических кетонов, приводящий к образованию 5-трет-бутил-3-гетерилимино-3Н-фуран-2-онов, 5-трет-бутил-3-гидразино-3Н-фуран-2-онов и 4-арилимино-2-трет-бутил-2,5-дигидро-5-оксофуран-2-илацетатов. Представлены данные о дециклизации фуранонов под действием первичных ароматических и гетероциклических аминов, а также о рециклизации 5-оксофуран-2-илацетатов под действием этилового эфира циануксусной кислоты. Приведены данные о механизмах указанных реакций. Структура полученных соединений доказана спектральными методами. Проводится изучение биологической активности синтезированных веществ.

Введение

Поиск новых биологически активных веществ среди продуктов тонкого органического синтеза является одной из актуальных задач, стоящих перед химиками-синтетиками. Удобным субстратом для проведения исследований в этом направлении является пивалоилпировиноградная кислота, которая может быть использована в качестве матрицы, несущей различные фармакофорные группировки. Благодаря наличию нескольких реакционных центров в молекуле этой кислоты (рисунок 1), имеется возможность модификации химической структуры с целью ее функционализации либо введения различных заместителей, обуславливающих физиологическую активность

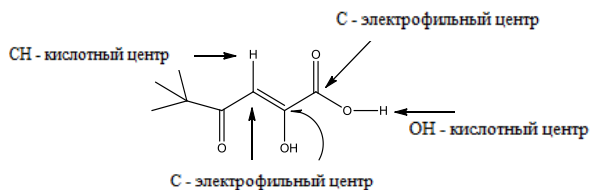


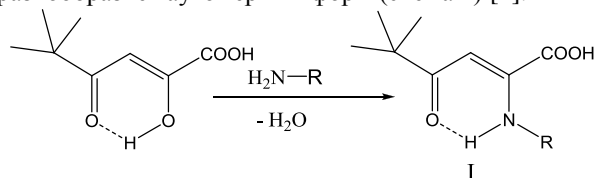
Рис 1. Реакционные центры в молекуле пивалоилпировиноградной кислоты

Результаты и обсуждение

Объектами исследования послужили 2-енамино- и 2-енгидразинопроводные 2-гидрокси-5,5-диметил-4-оксогексен-2-овой кислоты (I), образующиеся в результате взаимодействия эквимольных количеств исходной кислоты и первичных ароматических и гетероциклических аминов или гидразонов ароматических кетонов (схема 1).

Соединения I представляют собой кристаллические соединения, плавящиеся с разложением и имеющие окраску от светло-желтой до темно-оранжевой, растворимые в спирте, ацетоне, мало растворимые в бензоле, не растворимые в гексане, эфире, воде. В кристаллическом состоянии

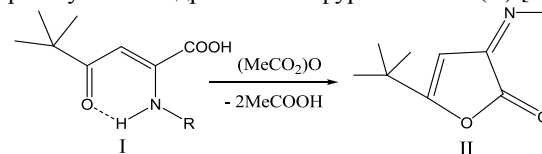
находятся в Z-форме с внутримолекулярной водородной связью. В растворах наблюдается разнообразие таутомерных форм (схема 2) [1].



R = Ar, Het, -N=C(Ar)₂, -N=C(Ar)COAr

Схема 1. Синтез 2-енамино- и 2-енгидразинопроводных 2-гидрокси-5,5-диметил-4-оксогексен-2-овой кислоты

В среде уксусного ангидрида при 60-139 °C соединения I с 2-N-гетерильными и 2-илиденгидразинными заместителями претерпевают внутримолекулярную циклизацию с образованием 5-трет-бутил-3-гетерилимино-3Н-фуран-2-онов и 5-трет-бутил-3-гидразино-3Н-фуран-2-онов (II) [2,3]



R = Het, -N=C(Ar)₂, -N=C(Ar)COAr

Схема 2. Внутримолекулярная циклизация 2-гетериламино- и 2-енгидразинопроводных 2-гидрокси-5,5-диметил-4-оксогексен-2-овой кислоты

Иначе протекает реакция с уксусным ангидридом 2-ариламино-5,5-диметил-4-оксогексен-2-еновых кислот (I). В результате реакции были выделены лишь продукты ацилирования гидроксильной группы циклической формы В – 4-ариламино-2-трет-бутил-2,5-дигидро-5-оксофуран-2-илацетаты III (схема 3) [2,3].

Был установлен вероятный механизм циклизации 2-гетериламино- и 2-енгидразинопроводных 2-гидрокси-5,5-диметил-4-оксогексен-2-овой кислоты. На начальной стадии, по-видимому, происходит

ацилирование гидроксила карбоксильной группы с образованием смешанного ангидрида **И₁**, который, в свою очередь, может находиться в различных формах: **И₁А**, **И₁Б**, **И₁Г**, **И₁Д** (схема 4). Атака атомом кислорода гидроксильной группы в положении 4 атома углерода группы $C^1=O$ смешанного ангидрида, находящегося в форме **И₂**, приводит к циклическому интермедиату **И₃**. Последний, отщепляя молекулу уксусной кислоты, переходит в 5-*трет*-бутил-3-гетерилимино-3*H*-фуран-2-он и 5-*трет*-бутил-3-гидразоно-3*H*-фуран-2-он.

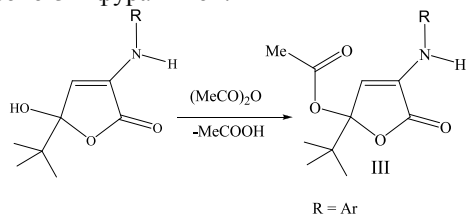


Схема 3. Образование 4-ариламино-2-трет-бутил-2,5-дигидро-5-оксофуран-2-илацетатов

В случае кислот, содержащих N-арильный заместитель и существующих в циклической форме **В** (схема 4), вероятно, происходит ацилирование гидроксильной группы в положении 5 фуранового цикла, фиксируя циклическую форму **В** кислот, препятствуя дальнейшим превращениям.

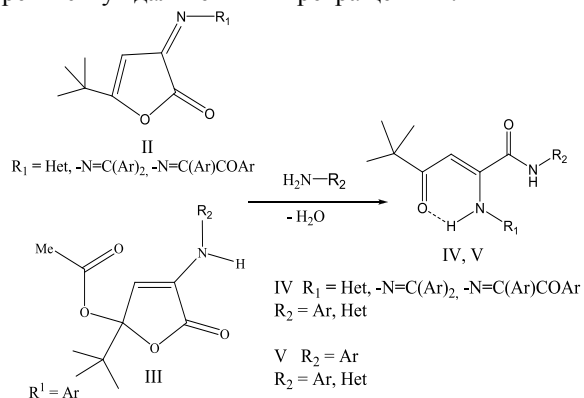


Схема 5. Дециклизация фуранонов под действием первичных аминов

Для 2-гидразонопроизводных отсутствие в растворе формы **В**, по-видимому, связано с дополнительной стабилизацией открытой формы за счет образования внутримолекулярной водородной связи между атомом водорода карбоксильной группы и атомом N^2 [2].

Соединения **II** – вещества, окрашенные в ярко-желтый цвет, плавящиеся без разложения. Неустойчивы при хранении во влажном воздухе, где подвергаются дециклизации с образованием исходных кислот. Растворимы в бензоле, толуоле, ледяной уксусной кислоте, нерастворимы в гексане, эфире.

Соединения **III** в отличие от 5-*трет*-бутил-3-гетерилимино-3*H*-фуран-2-онов и 5-*трет*-бутил-3-гидразоно-3*H*-фуран-2-онов (**II**) не имеют интенсивной окраски, хорошо растворяются в большинстве органических растворителей, плавятся также без разложения.

Дециклизация соединений **II** и **III** под действием первичных ароматических и гетероциклических

аминов в безводных растворителях приводит к образованию N-замещенных арил- и гетериламидов 2-енамино- и 2-енгидразино-5,5-диметил-4-оксогексен-2-овых кислот **IV**, **V** (схема 5). Данные соединения представляют собой кристаллические вещества различной окраски, плавящиеся без разложения, растворимые в спирте, ацетоне, бензоле, нерастворимые в гексане, эфире, воде. В растворе указанные соединения существуют в виде **Z** и **E** изомеров. Кроме того, соединения, имеющие в своем составе N-гидразонный фрагмент, могут существовать и в β -кетогидразонной форме [4].

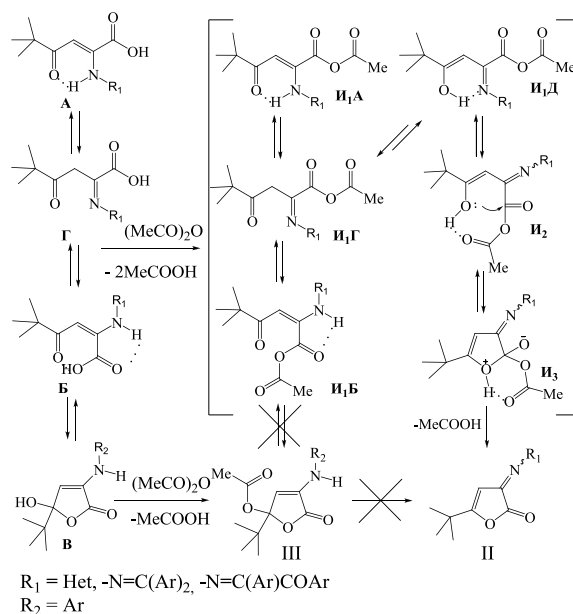


Схема 4. Механизм образования продуктов взаимодействия 2-енамино- и 2-енгидразинопроизводных 2-гидрокси-5,5-диметил-4-оксогексен-2-овой кислоты с ангидридом уксусной кислоты

Взаимодействие соединений **III** с CH -кислотами исследовано только на примере их реакции с циануксусным эфиром в присутствии триэтиламина. В результате нами были получены 5-амино-2-пивалоилметил-4-этоксикарбонил-1,2-дигидропирролы (**VI**) (схема 6). Соединения **VI** представляют собой бесцветные или слегка окрашенные в желтый цвет кристаллические вещества, плавящиеся без разложения, растворимые в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, трудно растворимые в спирте, толуоле, не растворимые в эфире, гексане и воде.

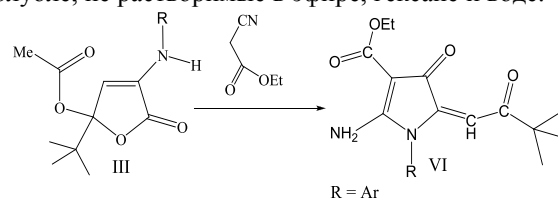


Схема 6. Рециклизация 4-ариламино-2-трет-бутил-2,5-дигидро-5-оксофуран-2-илацетатов в 2-(*E*)-5-амино-2-пивалоилметил-4-этоксикарбонил-1,2-дигидропирролы

Строение синтезированных соединений подтверждено данными ИК, ЯМР 1H спектроскопии

и масс-спектрометрии. Была исследована противомикробная, анальгетическая и противовоспалительная активность некоторых полученных соединений [4,5,6,7]. В настоящее время ведется более глубокое и разностороннее изучение биологического действия синтезированных соединений.

Библиографический список

- 1 Игидов Н.М., Рубцов А.Е., Залесов В.В., Бородин А.Ю., Буканова Е.В. // *Журнал органической химии*. **2009**. Т. 45. Вып.5 С. 716-721.
- 2 Комарова О.А., Игидов Н.М., Рубцов А.Е., Залесов В.В., Макаров А.С., Токсарова Ю.С. // *Журнал органической химии*. **2010**. Т. 46. Вып.2 С. 242-246.
- 3 Комарова О.А., Игидов Н.М., Корягина Н.Н., Макаров А.С., Токсарова Ю.С., Рубцов А.Е. // *Журнал органической химии*. **2011**. Т. 47. Вып.1 С. 111-116.
- 4 Макаров А.С., Махмудов Р.Р., Игидов Н.М., Токсарова Ю.С., Вахрина Н.И. // *Химия поликарбонильных соединений. Матер. научн.-практ. школы- конф., посвящ. 75- летию со дня рожд. Ю.С. Андрейчикова. Пермь. 2009*. С. 48-49.
- 5 Макаров А.С., Анипко М.А., Масленникова П.С., Мусорина Е.В., Игидов Н.М., Махмудов Р.Р. // *Химия поликарбонильных соединений. Матер. научн.-практ. школы- конф., посвящ. 75- летию со дня рожд. Ю.С. Андрейчикова. Пермь. 2009*. С. 102-103.
- 6 Кириков А.Ю., Березина Е.С., Махмудов Р.Р., Игидов Н.М., Одегова Т.Ф. // *Вестник ПГФА*. **2010**. № 7 С. 240-242
- 7 Патент №2345072 РФ N-(1,3-тиазол-2-ил)амиды 2-дифенилметиленигидразоно-5,5-диметил-2,4-диоксогексановой кислоты, проявляющие противовоспалительную и анальгетическую активность, и способ их получения. / Игидов Н.М.
- 8 Махмудов Р.Р. Федоровцева А.Н. Заявлено 23,07,2007; опубл. 27,01,2009; Бюлл. №3, **2009**.